

PCT/EP 03 / 0 8226  
82 26

MODULARIO  
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

#3

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 02 SEP 2003

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

102002 / 000073



*Si dichiara che l'unita' copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

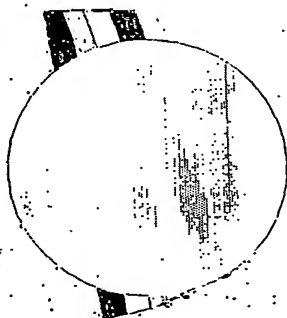
Roma, li

14 APR. 2003

IL DIRIGENTE

Giampietro Carlotto

*[Handwritten signature]*

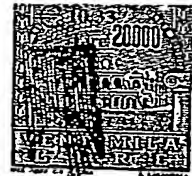


## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MEDESTEA RESEARCH AND PRODUCTION S.R.L. C.C.I.A.A. SR  
Residenza COLLERETTO GIACOSA IVREA TO codice 111108298430016  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome GIUSEPPE QUINTERNO ed altri \_\_\_\_\_ cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza Jacobacci & Partners S.p.A.  
via Corso Regio Parco n. 27 città TORINO cap 10152 (prov) TO

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI CHETO-ACIDI PER  
SOMMINISTRAZIONE ENDOPERITONEALE

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) FRANZONE JOSE' SEBASTIAN 3) ZUCCARI GIUSEPPE  
2) LOMINI CLAUDIO 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

LETTERA DI INCARICO

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 13 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) \_\_\_\_\_  
Doc. 2) 6 PROV n. tav. 60 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) \_\_\_\_\_  
Doc. 3) 1 RIS dichiarazione sostitutiva di certificazione \_\_\_\_\_  
Doc. 4) 6 RIS lettere d'incarico, procura o riferimento procura generale \_\_\_\_\_  
Doc. 5) 6 RIS designazione inventore \_\_\_\_\_  
Doc. 6) 6 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano \_\_\_\_\_  
Doc. 7) 6 RIS autorizzazione o atto di cessione \_\_\_\_\_  
nominativo completo del richiedente \_\_\_\_\_

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

8) attestati di versamento, totale lire CENTOTTANTOTTO/51 obbligatorioCOMPILATO IL 26/07/2002 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) \_\_\_\_\_GIUSEPPE QUINTERNO  
(scr. No. 257BM)CONTINUA S/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA S/NO SI

Jacobacci &amp; Partners S.p.A.

C.C.I.A.A. DI TORINOcodice 67

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

2002 A000672L'anno duemiladueDue miladueil giorno ventiseidel mese di luglioIl (I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

IL DEPOSITANTE

GIUSEPPE QUINTERNO

L'UFFICIALE ROGANTE

Giuseppe Quinterno

RIASSUNTO IN BREVE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

2002 A 0000672

REG. A

NUMERO BREVETTO

DATA DI DEPOSITO

26/07/2002

DATA DI RILASCIO

26/07/2002

PROSPETTO A

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

MEDESTEA RESEARCH AND PRODUCTION S.R.L.

Residenza

COLLERETTO GIACOSA IVREA TO

D. TITOLO

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI CHETO-ACIDI PER  
SOMMINISTRAZIONE ENDOPERITONEALE

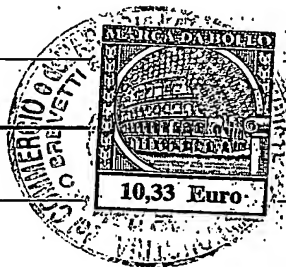
Classe proposta (sez./cl./scl)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Sono descritte composizioni farmaceutiche contenenti cheto-aminoacidi quali cheto-isoleucina, cheto-leucina, cheto-fenilalanina, cheto-valina e cheto idrossi metionina, opzionalmente in associazione con aminoacidi essenziali e/o vitamine ed il loro impiego in somministrazione intraperitoneale per l'integrazione dietetica di soggetti affetti da insufficienza renale o defedati.

M. DISEGNO



C.C.I.A.A.  
Torino

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:  
"Composizioni farmaceutiche contenenti cheto-acidi  
per somministrazione endoperitoneale"

Di: MEDESTEA RESEARCH AND PRODUCTION S.r.l., nazio-  
nalità italiana, Via Ribes 5, 10010 Colletterto Gia-  
cosa Ivrea (Torino)

Inventori designati: José Sebastian FRANZONE, Clau-  
dio OMINI, Giuseppe ZUCCARI

Depositata il: 26 luglio 2002

**2002 A000672**

\* \* \*

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un nuo-  
vo uso farmaceutico ed in particolare ad una nuova  
via di somministrazione di cheto-acidi utili come  
integratori della dieta di pazienti con insuffi-  
cienza renale.

L'apparato emuntorio, di cui i reni rappresen-  
tano un elemento essenziale, gioca un ruolo deter-  
minante nella funzionalità fisiologica contribuendo  
significativamente al mantenimento della corretta  
omeostasi dell'organismo. Essi sono deputati alla  
depurazione dal sangue della maggior parte dei pro-  
dotti del catabolismo cellulare ed in particolare  
dei prodotti di catabolismo delle proteine che co-  
stituiscono la maggior parte dei composti azotati.

JACOBI & PARTNERS SpA

L'insufficienza renale indotta da qualsiasi causa eziologica è caratterizzata da una più o meno ridotta capacità del rene di filtrare adeguatamente il sangue circolante ed è caratterizzata da un aumento dell'azotemia. L'insufficienza renale può essere classificata come di tipo acuto o cronico. Una brusca e spesso reversibile interruzione parziale o totale della capacità di filtrazione del rene, caratterizzata da una sostanziale riduzione del volume urinario, viene classificata come insufficienza renale acuta (ARF). Dal punto di vista clinico ARF è associata ad un rapido e costante aumento dell'azotemia con presenza o meno di oliguria ( $< 500$  ml/giorno). La seconda condizione di insufficienza renale è quella così detta cronica (CRF) con eziopatogenesi varia e riduzione progressiva della capacità filtrante del rene. Nella CRF si osserva di norma una progressiva distribuzione dei nefroni che riducono progressivamente la funzionalità renale. Cachessia con perdita di massa sia muscolare che grassa, ritardo nella crescita dei bambini, diminuita sintesi proteica sono facilmente osservabili nei malati di CRF. Pertanto questi pazienti necessitano, nel caso di cronicizzazione della malattia, di una meticolosa attenzione al trattamento diete-

tico, mano a mano che l'insufficienza progredisce (1). Il corretto apporto dietetico deve essere instaurato allo scopo di controbattere l'anoressia che è uno dei sintomi precoci di questa malattia. In questo contesto tuttavia l'apporto di proteine dietetiche deve essere opportunamente ridotto ed è pertanto entrato nell'uso consolidato nei pazienti con insufficienza renale cronica ed in particolare quelli sottoposti a dialisi di ricevere un'adeguata integrazione con aminoacidi essenziali. Tale pratica clinica è estremamente diffusa e numerosi studi scientifici ne attestano la validità.

In particolare l'uso di cheto-acidi quali cheto-isoleucina, cheto-leucina, cheto-fenilalanina, cheto-valina, ecc. che sono dei precursori degli amminoacidi essenziali e vengono direttamente trasformati nei corrispondenti aminoacidi naturali dall'organismo dopo ingestione, presentano il vantaggio di ridurre il grado di urea plasmatica, di ridurre la sintesi di urea e la sua escrezione, migliorando notevolmente il bilancio dell'azoto (2). Gli aminoacidi vengono somministrati tradizionalmente al paziente emodializzato per via venosa con opportune formulazioni, tuttavia più recentemente numerosi studi clinici (3, 4, 5) hanno evidenziato

come la somministrazione orale di aminoacidi e cheto-acidi sia efficace come integrazione della dieta di pazienti con insufficienza renale.



Attualmente sono in commercio alcuni preparati a base di cheto-acidi indicati nella somministrazione orale di pazienti con insufficienza renale cronica. Tuttavia, tali formulazioni sono quelle tradizionali ed in particolare sono costituite da compresse e devono essere assunte anche con una posologia di 10 compresse per 3 volte al giorno. E' del tutto evidente la scarsa praticità e l'intrinseca difficoltà di assunzione di tali formulazioni. Lo scopo della presente invenzione è quello di ottenere delle formulazioni per somministrazione intraperitoneale e/o endovena contenenti cheto-acidi eventualmente associato ad aminoacidi e vitamine per l'integrazione dietetica del paziente con insufficienza renale od in generale del paziente defedato, che siano farmaceuticamente accettabili e che migliorino la compliance del paziente. E' noto nell'arte come i cheto-acidi somministrati per via orale vengano trasformati nell'organismo nei corrispondenti aminoacidi per mezzo di un processo di transaminazione effettuato in parte a spese di aminoacidi non essenziali ottenuti dalla dieta ed in

JACOBACCI & PARTNERS SpA.

parte con l'utilizzo dell'ammonio sotto forma di ammoniaca di origine batterica intestinale. E' altrettanto noto come la somministrazione endovenosa di cheto-acidi in soggetti affetti da deficit di carbamil fostato sintetasi (6) abbia determinato un rapido aumento della concentrazione serica dei rispettivi aminoacidi. Nulla è noto sulla somministrazione intraperitoneale di cheto-acidi.

Nell'ambito della presente invenzione è stato osservato, in prove effettuate sul coniglio, che la somministrazione intraperitoneale di una miscela di cheto-acidi ha determinato anch'essa la comparsa a livello serico dei corrispettivi aminoacidi. Pertanto, corrispondentemente a quanto osservato per la somministrazione orale, la somministrazione intraperitoneale di una miscela di cheto-acidi ha determinato un aumento serico significativo di leucina ed isoleucina ( $p < 0.02$ ), valina ( $p < 0.05$ ). E' interessante osservare come la somministrazione endovenosa di cheto-acidi determini un rapido picco plasmatico dei corrispettivi aminoacidi ma che si esaurisce altrettanto rapidamente a causa della rapida incorporazione degli stessi nelle strutture proteiche. A differenza della somministrazione endovenosa e molto più vantaggiosamente la sommini-



strazione intraperitoneale di cheto-acidi determina una concentrazione plasmatica degli aminoacidi corrispondenti più lenta nell'insorgere ma più prolungata nel tempo. Questa azione risulta essere un evidente vantaggio rispetto alla via endovenosa. Infatti, la somministrazione intraperitoneale dei cheto-acidi permette un utilizzo più protratto nel tempo dei composti assimilandosi a quella della somministrazione orale, che si è dimostrata attiva nei soggetti dializzati, pur presentando i già descritti svantaggi della necessità di assumere anche 10 compresse più volte al giorno. E' infatti un risultato del tutto sorprendente che la singola somministrazione intraperitoneale di una soluzione di cheto-acidi, come quella qui di seguito riportata abbia permesso di ottenere la sufficiente quantità giornaliera di supplementazione aminoacidica nel paziente dializzato. E' importante inoltre sottolineare come l'uso di cheto-acidi in associazione con aminoacidi essenziali porti ad un consistente beneficio di efficacia e pertanto nella presente invenzione sono altresì preferite le formulazioni adatte alla somministrazione intraperitoneale comprendenti l'associazione di cheto-acido e aminoacidi.

L'oggetto dell'invenzione è definito dalle ri-

vendicazioni che seguono.

Al solo scopo di meglio rappresentare la presente invenzione riportiamo qui di seguito un esempio di formulazione con l'indicazione dell'intervallo dei dosaggi utilizzabili.

100 g di formulazione contengono: cheto-isoleucina 0,1-1,9 g; cheto-leucina 0,1-2,2 g; cheto-valina 0,30-2,10 g; cheto-idrossi-metionina 0,1-1,5 g; L-fenilalanina 0,10-1,90 g; L-lisina 0,5-2,5 g; L-treonina 0,2-2,0 g; L-istidina 0,1-1,0 g; L-tirosina 0,01-0,2 g; HCl 37% q.b. pH  $7,0 \pm 0,2$ ; Na metabisolfito 0,05 g; acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 100 g.

Tale formulato è facilmente ottenibile da un esperto nell'arte, eventualmente riferendosi a testi in uso di tecnica farmaceutica. Tale formulato risulta essere limpido e stabile nel tempo; inoltre, poiché il formulato è agevolmente disperdibile a freddo in acqua od altri liquidi acquosi adatti alla somministrazione endovenosa od intraperitoneale nell'uomo, quali ad esempio la soluzione fisiologica, soluzione glucosata, ecc., il formulato iniettabile può essere agevolmente preparato anche estemporaneamente ed immediatamente prima dell'uso. Nell'esempio sopracitato è stato utilizzato il Na

metabisolfito come agente conservante, tuttavia altre sostanze normalmente adibite alla conservazione di prodotti farmaceutici iniettabili possono essere altresì utilizzate.

E' altresì nello scopo della presente invenzione l'associazione con vitamine in particolare del gruppo B, in quanto noto nell'arte la necessità di supplementare i soggetti dializzati con preparati polivitaminici. L'uso pertanto di formulazioni come quella sopra riportata in associazione con complessi polivitaminici idrosolubili è del tutto agevole e rappresenta un innegabile vantaggio della presente invenzione. Inoltre, se richiesto, i sali dei cheto-acidi utilizzabili possono essere a base di Ca od altro catione od eventualmente la formulazione può essere addizionata a specifici sali idrosolubili per ottemperare alle esigenze del paziente.

Al solo scopo di meglio rappresentare ulteriormente le formulazioni qui di sopra descritte nella presente invenzione riportiamo qui di seguito un esempio.

100 g di formulazione contengono: sali di calcio di: cheto-isoleucina 0,5 g, cheto-leucina 1,0 g; cheto-valina 0,8 g; cheto-idrossi-metionina 0,4



JACOBACCI & PARTNERS SpA

g; L-fenilalanina 0,40 g; L-lisina 1,0 g; L-treonina 1,0 g; L-istidina 0,4 g; L-tirosina 0,03 g; vitamina B<sub>1</sub> 0,01 g; vitamina B<sub>2</sub> 0,005 g; vitamina B<sub>6</sub> 0,004 g; nicotinammide 0,04 g; D-pantotenolo 0,006 g; vitamina B<sub>12</sub> 8 mcg; biotina 500 mcg; HCl 37% q.b. pH 7,0 ± 0,2; Na metabisolfito 0,05 g; acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 100 g.

#### Bibliografia

1. Manuale Merck di Diagnosi e Terapia 2<sup>a</sup> edizione italiana 1990
2. Fynn ES et al; Am. J. Clin. Nutr. 1978; 31(10): 1776-83
3. Ulm A. et al; Am. J. Clin. Nutr. 1978; 31(10): 1827-30
4. Hecking E. et al; Z Ernährungswiss 1982; 21(4): 299-311
5. Dalton RN & Chantler C.; Kidney Int. Suppl. 1983; 15: S11-5
6. Batshaw M et al; N. Eng. J. Med. 1975; 292: 1085-90

### RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche per somministrazione intraperitoneale contenenti cheto-acidi o loro sali farmaceuticamente accettabili per l'integrazione dietetica del paziente con insufficienza renale od in generale defedato.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 contenenti cheto-acidi scelti dal gruppo che consiste di cheto-isoleucina, cheto-leucina, cheto-fenilalanina, cheto-valina, cheto idrossi metionina e loro miscele.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2, contenenti cheto-acidi scelti dal gruppo che segue, nelle quantità indicate: cheto-isoleucina 0,1-1,9 g, cheto-leucina 0,1-2,2 g; cheto-valina 0,30-2,10 g; cheto-idrossi-metionina 0,1-1,5 g e loro miscele per 100 g di formulato finale.
4. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti contenenti cheto-acidi in associazione ad aminoacidi.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4, contenenti aminoacidi scelti dal gruppo che segue, nelle quantità indicate: L-fenilalanina 0,10-1,90 g; L-lisina 0,5-2,5 g; L-treonina 0,2-2,0 g; L-istidina 0,1-1,0 g; L-tirosina 0,01-0,2 g e loro

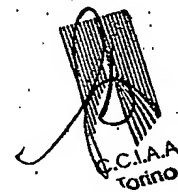
- miscele per 100 g di formulato finale.
6. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5 contenenti cheto-acidi, aminoacidi e vitamine.
  7. Composizioni secondo la rivendicazione 6, contenenti vitamine idrosolubili del gruppo B.
  8. Composizioni secondo la rivendicazione 7, contenenti vitamine scelte dal gruppo che consiste di vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, nicotinammide, D-pantotenolo e loro miscele.
  9. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, contenenti cheto-acidi salificati con cationi, opzionalmente addizionati di sali inorganici ed organici.
  10. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, disciolte in soluzioni prettamente acquose adatte alla somministrazione per via parenterale.
  11. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10 in confezione multidose, monodose, monodose giornaliera pronte per l'uso od in alternativa da disciogliersi al momento dell'uso.
  12. Uso di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 11 per la preparazione di un farmaco per somministrazione intraperitoneale



per il trattamento di integrazione dietetica di pazienti con insufficienza renale o defedati.

PER INCARICO

*Giuseppe Quinterno*  
GIUSEPPE QUINTERNO  
(iscr. No. 257BM)



JACOBACCI & PARTNERS s.p.a.